



**Universiteit
Leiden**
The Netherlands

Het caleidoscopische brein

Gerven, J. van

Citation

Gerven, J. van. (2025). Het caleidoscopische brein. In . Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4282793>

Version: Publisher's Version

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4282793>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Prof.dr. Joop van Gerven

Het Caleidoscopische Brein



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Het Caleidoscopische Brein

Rede uitgesproken door

Prof. dr. Joop van Gerven

ter gelegenheid van zijn afscheid als hoogleraar

Klinische Neuropsychofarmacologie,

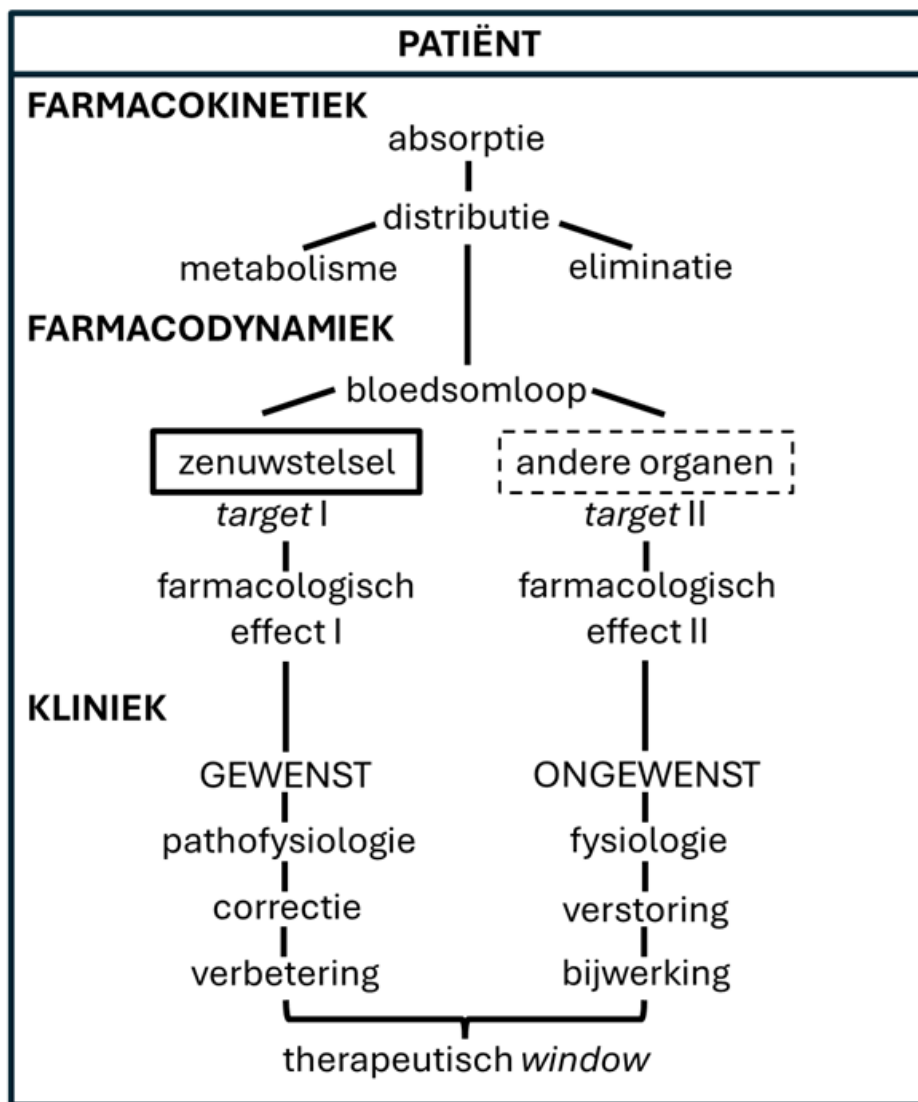
aan de Universiteit Leiden

op maandag 17 november 2025



**Universiteit
Leiden**

Klinisch Farmacologisch Raamwerk



Leden van de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum, zeer gewaardeerde toehoorders – Ruim twintig jaar geleden stond ik hier op dezelfde plek om mijn oratie uit te spreken. Ik kon toen niet alles vertellen wat ik sindsdien heb geleerd, dus vandaag wil ik daarmee verder. Waar waren we ook alweer gebleven?

Bij mijn oratie ging het over *Het Benevelde Brein* van Albert Hofmann, de Zwitserse farmacochemicus die in april 1943 per ongeluk LSD binnenkreeg en op de fiets naar huis de eerste ‘trip’ uit de geschiedenis beleefde.¹ Hij beschreef die ervaring als een caleidoscopisch visioen van licht en vorm,² en schreef later dat hij daardoor ineens abstracte kunst begreep. Hofmann realiseerde zich daardoor ook dat LSD psychologen toegang kan geven tot ‘de werking van hun eigen zenuwstelsel’ en psychiaters tot die van hun patiënten.³ In

1947 werd LSD als *Delysid*® geregistreerd als hulpmiddel bij psychotherapie, tot het in de jaren ’60 weer van de markt werd gehaald.⁴ Maar ik gebruik Hofmann hier niet om over psychedelica te spreken, maar om wat hij in zijn memoires zijn belangrijkste inzicht noemt: dat er één werkelijkheid is met vele perspectieven.⁵

Dat *inzicht* deel ik, dames en heren – zij het op grond van andere ervaringen met psychofarmaca dan Hofmann. Maar de vraag blijft: hoe bouw je *overzicht* op uit die perspectieven? Dat is het onderwerp van mijn afscheidslezing.

Ik zal beginnen met een korte moderne geschiedenis van de kennisontwikkeling over het brein en de geest. Dit laat zien hoe verschillende, soms zelfs tegengestelde benaderingen van wetenschappers en denkers om het brein en de geest te begrijpen, hebben geleid tot vruchtbare inzichten maar ook tot conflicten. Daarna

¹ J. M. A. van Gerven, *Het Benevelde Brein* [Oratie, Universiteit Leiden] (Leiden: Universiteit Leiden, 2005).

² Albert Hofmann, *LSD: Mein Sorgenkind: Die Entdeckung einer “Wunderdroge”* (München: Deutscher Taschenbuch Verlag, 1979); Engelse vertaling door Jonathan Ott, *LSD: My Problem Child* (Los Angeles: J. P. Tarcher, 1979), hoofdstuk 1 “How LSD Originated,” p. 12 van 137.

³ *Ibid.*, 50/137.

⁴ A. Hintzen en T. Passie, *The Pharmacology of LSD: A Critical Review* (Oxford: Oxford University Press, 2010), 4.

⁵ Hofmann, *LSD: Mein Sorgenkind.*, 130/137: “Of greatest significance to me has been the insight that I attained as a fundamental understanding from all of my LSD experiments: what one commonly takes as “the reality,” [...] that there is not only one, but that there are many realities, each comprising also a different consciousness of the ego.”

kom ik op het eigenlijke onderwerp van mijn lezing – en in zekere zin van mijn loopbaan. Farmaca kunnen niet alleen, zoals Hofmann zelf heeft ervaren, een caleidoscopisch beeld oproepen van ons veelkleurige brein; ze kunnen neurowetenschappers ook helpen om samenhangende patronen te herkennen in de werking van de hersenen, in ziektes en in behandelingen – en om hun eigen breinen op andere golflengtes af te stemmen.

Toen Hofmann in 1906 werd geboren, bestond er nog geen scherpe grens tussen neurologie, psychiatrie, psychologie en filosofie. Wat wij nu ‘neurowetenschappen’ noemen, vormde toen een breed intellectueel veld waarin geneeskunde, fysiologie en filosofie nauw met elkaar verweven waren. Aan het einde van de negentiende eeuw stond de psychologie nog dicht bij de filosofie. Denkers als Schopenhauer en Brentano wilden het bewustzijn van binnenuit begrijpen, terwijl Frege als grondlegger van de moderne logica juist zocht naar een mathematische benadering van denken en taal. Wilhelm Wundt probeerde een brug te slaan tussen fysiologie en psychologie toen hij in 1879 in Leipzig het eerste laboratorium voor *Physiologische Psychologie* oprichtte. Zijn benadering leidde

via het Amerikaanse behaviorisme van Watson en Skinner tot de experimentele modellen die nog altijd de basis vormen voor veel neurofarmacologisch onderzoek.

Tegelijkertijd ontstond op het Europese continent een andere, meer filosofische en fenomenologische benadering. Wilhelm Dilthey maakte in de negentiende eeuw het onderscheid tussen *Erklären* en *Verstehen* – verklaren en begrijpen – om het verschil tussen natuur- en geesteswetenschappen te duiden. Rond 1900 legde Edmund Husserl de grondslagen voor de fenomenologie, die psychologen en psychiaters een systematische methode bood om subjectieve ervaring te beschrijven. De arts-filosoof Karl Jaspers paste dat onderscheid in 1913 toe in zijn *Allgemeine Psychopathologie* en liet zien dat psychiatrie niet alleen het verklaren van geestesziekten betreft, maar ook het begrijpen van de patiënt zelf.

Binnen de geneeskunde groeide intussen de *Geistes- und Nervenheilkunde*, waarin neurologische en psychiatrische aandoeningen nog één domein vormden. Psychiaters als Emil Kraepelin zochten naar systematische classificaties, en neuropathologen als Alois Alzheimer naar biologische verklaringen. En in Parijs

maakten de klinische demonstraties van Jean-Martin Charcot over hysterie en neurologische ziekten diepe indruk op jonge zenuwartsen als Sigmund Freud, die met zijn psychoanalyse niet alleen de psychiatrie, maar ook de psychologie en filosofie blijvend zou beïnvloeden.

Na de verschrikkingen van de Tweede Wereldoorlog kwamen verschillende kritische denklijnen samen in een bredere bezinning op mens, geest en maatschappij. Paul Ricoeur rekende Freud tot de ‘meesters van het wantrouwen’, naast Marx en Nietzsche – denkers die dwars door de façades van rationaliteit en fatsoen heen keken.⁶ Michel Foucault liet in zijn *Geschiedenis van de Waanzin* uit 1961 zien dat rede en waanzin historisch geconstrueerde categorieën zijn, en dat psychiatrie ook een machtsstructuur is.⁷ Dat inzicht gaf in de jaren zestig een zet aan de slinger van het discours, in de richting van de antipsychiatrie. Thomas Szasz en Ronald Laing keerden zich tegen medische etikettering, terwijl Timothy Leary LSD tot maatschappijkritisch sacrament verhief. De

grote geopolitieke spanningen van de koude oorlog werden weerspiegeld in botsingen tussen uiteenlopende neurowetenschappelijke standpunten.

Deze intellectuele strijd over de relaties tussen hersenen en geest, ontwikkeling en opvoeding, en individu en samenleving drong ook door in Nederland. Toen ik in 1976 ging studeren speelden er verschillende affaires in de media die ook op mij grote indruk maakten. Er was grote ophef geweest over enkele onethische volledig ontspoorde gehoorzaamheidsexperimenten, van Stanley Milgram met gesimuleerde stroomstoten in Yale, en van Philip Zimbardo met gevangenen in Stanford. Daardoor kwam sociobiologisch onderzoek in diskrediet, zoals ook dat van criminoloog Wouter Buikhuisen in Leiden en psychiater Herman van Praag in Groningen. Van Praags onderzoek naar neurotransmitters in bloed en hersenvocht van psychiatrische patiënten riep zoveel weerstand op dat hij politiebescherming nodig had.

Ik kreeg daar indirect mee te maken toen

⁶ Paul Ricoeur, *De l'Interprétation: Essai sur Freud* (Paris: Éditions du Seuil, 1965).

⁷ Michel Foucault, *Geschiedenis van de waanzin in de zeventiende en achttiende eeuw* (Amsterdam: Boom, 2013); Franse

oorspronkelijke uitgave: *Histoire de la folie à l'âge classique* (Paris: Plon, 1961).

Van Praag in 1978 werd benoemd tot afdelingshoofd in Utrecht. Tijdens vrijwel mijn hele studie werd hij door zijn collega's hem letterlijk fysiek geweerd uit de kliniek aan de Nicolaas Beetsstraat. Toen ik begin jaren tachtig eindelijk colleges van hem kreeg, bleek dat Van Praag juist hele genuanceerde standpunten had. Erfelijkheid, ontwikkeling en omgeving bepaalden samen de geestesgesteldheid. Deze multifactoriële benadering zou pas later veel algemener geaccepteerd worden – net als die van Buikhuisen, die in 2009 door onze universiteit werd gerehabiliteerd. Voor mij werden deze onderzoekers al vroeg voorbeelden van intellectuele moed – mensen die de kloof tussen neurobiologie en psychosociologie probeerden te overbruggen, lang voordat dat gangbaar werd.

Begin jaren '80 vond deze biopsychosociale benadering breder weerklank in de psychiatrie, met de derde editie van de DSM – de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Deze editie classificeerde psychiatrische aandoeningen voor het eerst systematisch op vijf assen waarmee biologische, psychologische en sociale factoren systematisch konden worden onderscheiden. Dat maakte diagnoses

consistenter, maar behandelingen ook complexer. Hoe ontwikkel je immers gerichte geneesmiddelen als elke stoornis door een mozaïek van factoren wordt bepaald? Vanuit farmacologisch perspectief vraagt zo'n biopsychosociaal model feitelijk niet alleen om een zuiver biologische aanpak, maar eerder om multidimensionele geneesmiddelen, die:

- ten eerste biologische ontregelingen herstellen (slaap, stress en voeding);
- ten tweede verstoorde emoties en waarnemingen corrigeren (somberheid of wanen);
- ten derde de weerbaarheid tegen externe stressoren vergroten (overprikkelijkheid of angst); en
- ten vierde, middelen die belemmeringen wegnemen die herstel in de weg staan (psychedelica).

Al deze aspecten hebben verschillende aangrijpingspunten, en het is dus niet te verwachten dat deze met één middel kunnen worden gecorrigeerd. Toch worden de neurowetenschappelijke factoren die door DSM systematische uiteengerafeld worden, in de diagnostiek weer samengevoegd tot brede en heterogene ziektecategorieën. Door die clustering worden

geneesmiddelenontwikkelaars – maar ook behandelars en verzekeraars – feitelijk gedwongen te zoeken naar een hagelgeweer in plaats van naar gerichte ‘silver bullets’.

In de tweede helft van de vorige eeuw ontstonden er binnen de neurofysiologie, neurobiologie en experimentele psychologie steeds meer gespecialiseerde subdisciplines, elk met een eigen taal, methoden en instituties. Later kwamen daar moleculaire genetica, nieuwe beeldvormende technieken als fMRI en PET, en de computationele neurowetenschap bij – om maar enkele ontwikkelingen te noemen. Deze differentiaties brachten ongekende vooruitgang, maar ook toenemende fragmentatie.

Wetenschapsfilosofen hebben de spanning tussen differentiatie en integratie op uiteenlopende manieren geanalyseerd. Sandra

Mitchell benadrukte dat pluralisme in de wetenschap geen teken van zwakte is, maar juist een bron van kracht kan zijn als de verschillende verklaringsniveaus worden geïntegreerd—⁸ geheel in lijn met Hofmanns caleidoscopische visie. Nancy Cartwright gaf in *The Dappled World* een gevlekt beeld van de wereld: de natuur verschijnt niet als één piramide van wetten, maar als een lappendeken van lokale patronen die onderzoekers zelf construeren – eerder als ingenieurs dan als ontdekkingsreizigers.⁹ Wetenschapshistoricus Peter Galison liet zien dat natuurkundige vooruitgang mogelijk wordt gemaakt door uiteenlopende tradities van theorie, experiment en instrumentatie.¹⁰ Filosofen en wetenschappers lijkt het er tegenwoordig over eens te zijn dat differentiatie onvermijdelijk is, en noodzakelijk voor wetenschappelijke

⁸ Sandra D. Mitchell, *Unsimple Truths: Science, Complexity, and Policy* (Chicago: University of Chicago Press, 2009), 2. ‘My philosophical view, which I call integrative pluralism, explains how these modern scientific practices can be well grounded in an expanded epistemology of science that embraces both traditional reductive and new, multilevel, context dependent approaches to scientific explanation and prediction.’

⁹ Nancy Cartwright, *The Dappled World: A Study of the Boundaries of Science* (Cambridge, UK: Cambridge University

Press, 1999), 1: ‘The dappled world is what, for the most part, comes naturally: regimented behaviour results from good engineering.’

¹⁰ Peter Galison, “Chapter 9: The Trading Zone, Part I: Intercalation,” in *Image and Logic: A Material Culture of Microphysics* (Chicago: University of Chicago Press, 1997), 781–82: 9.1: ‘[S]cience is disunified, and—against our first intuitions—it is precisely the disunification of science that brings strength and stability.’

voortgang. Voor de neurowetenschappen geldt hetzelfde. Wetenschappelijke verdieping wordt specialisatie en subspecialisatie, nieuwe technieken creëren nieuwe invalshoeken, en nieuwe concepten verankeren zich in nieuwe disciplines. Wetenschap lijkt een uitdijend universum met een exponentieel oplopend aantal publicaties. Wat veel minder vanzelf gaat, is verbinding: het vermogen om te zien dat al die deelperspectieven niet slechts naast elkaar bestaan, maar elkaar ook kunnen aanvullen en versterken.

Hofmanns geestverruimende inzichten staan in scherp contrast met de neurowetenschappelijke praktijk. Hij zag geen rivaliserende werkelijkheden, maar caleidoscopische facetten van één groter geheel. Zijn beeld van het brein als ontvanger die op verschillende golflengten kan worden afgestemd, suggereert dat er meer dan één manier is waarop de werkelijkheid zich aan ons kan tonen. De betekenis van die perspectieven ligt niet in hun afzonderlijkheid, maar in hun samenhang. Dat inzicht – dat kennis pas betekenis krijgt in samenhang – groeide voor mij niet uit psychedelische illusies, maar uit andere intensieve ervaringen met psycho- en neurofarmaca. Die lieten mij

zien hoe versnipperd het neurowetenschappelijke landschap is: rijkgeschakeerd voor de insider, maar vol blinde vlekken voor de buitenstaander. Juist die ervaring vormde voor mij het vertrekpunt om te zoeken naar patronen die de verschillende kleurvlakken verbinden. In de rest van deze rede wil ik overbrengen hoe dat in mijn loopbaan heeft doorgewerkt – hoe multidisciplinaire samenwerking kleur gaf aan de ontwikkeling van nieuwe onderzoeksmethoden, aan het onderwijs, aan de organisatie van onderzoek, en aan het einde ook aan de filosofische bezinning op de vraag waarom er zoveel manieren zijn om de wereld te verhelderen. Steeds was het farmacon het middel dat nieuwe stukken van het patchwork zichtbaar maakte.

Het overzicht dat ik wil geven zal voor sommigen van u misschien lijken op een bonte verzameling van andermans veren of van oude koeien. Dat hoort bij de retrospectoscoop van een afscheidscollege, maar het is ook een natuurlijk gevolg van decennialange samenwerking. Herkent u iets van uzelf, beschouw dat dan als erkenning, niet als toe-eigening: u heeft een van mijn vele blinde vlekken ingevuld.

Aan de jongere collega's en studenten wil

ik vooral laten zien hoe veelzijdig en kleurrijk een loopbaan kan worden wanneer men over de grenzen van disciplines en expertises heen durft te kijken – ook als daarvoor het specialistische vergrootglas soms moet worden ingewisseld voor de filosofische uilenbril.

Ik begin mijn reis van farmacologie naar filosofie bij het geneesmiddel zelf. Er is wel eens gezegd dat de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel neerkomt op het samenstellen van de productinformatie, de *Summary of Product Characteristics* (SmPC) – de bijsluiter. Op papier lijkt dat een compleet dossier: samenstelling, dosering, contra-indicaties, interacties, bijwerkingen.¹¹ Maar de SmPC verklaart zelden hóe een middel precies werkt, hoe bijwerkingen ontstaan of hoe de dosis op de individuele patiënt moet worden afgestemd. Bij mijn oratie ontbrak deze kerninformatie nog in negentig procent van de bijsluiters.¹² Twintig jaar later bevatten

de meeste labels wel meer informatie over leeftijd, orgaanfunctie, interacties en werkingsmechanisme.¹³ Maar zelden wordt uitgelegd hoe die informatie moet worden gebruikt om de dosis op de individuele patiënt af te stemmen.¹⁴

Juist dat inzicht in de wisselwerking tussen middel, mens en ziekte is essentieel voor de individuele patiënt. Nu berusten registratie, richtlijnen en vergoeding grotendeels op gemiddelde effecten uit *randomised clinical trials* met een geneesmiddel – waarbij in de neurologie of psychiatrie vaak maar één op de tien patiënten baat heeft. Dat is eigenlijk wel te verwachten, gezien de heterogeniteit van de neuropsychiatrische diagnostiek waar ik het eerder over had. Maar zonder een zorgvuldige integratie van de farmacologische eigenschappen van het geneesmiddel en de klinische eigenschappen van de individuele patiënt, blijft het bureau van de dokter in feite een roulettetafel.

¹¹ European Commission, *Guideline on the Summary of Product Characteristics (SmPC)*, Revision 2, in *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union*, Vol. 2C (Brussels, 2009).

¹² D. A. Spyker et al., “Assessment and Reporting of Clinical Pharmacology Information in Drug Labeling,” *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 67, no. 3 (2000): 196–200.

¹³ C. Hsieh et al., “Clinical Pharmacology Considerations of Orphan versus Nonorphan New Drugs and Biologics Approved by the U.S. FDA between 2017 and 2019,” *Clinical and Translational Science* 15, no. 12 (2022): 2780–2791.

¹⁴ A. M. Bailey et al., “Labeling of Concurrent Intrinsic and Extrinsic Factors Influencing Pharmacokinetics in New Drug Approvals from 2019 to 2023,” *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 117, no. 2 (2025): 370–380.

Professor Piet Hein van der Graaf van het Leiden Academic Center for Drug Research (LACDR) en collega's van Pfizer liet zien dat de kans op succes van een nieuw geneesmiddel sterk toeneemt wanneer in een vroeg stadium van ontwikkeling drie pijlers van werkzaamheid kunnen worden aangetoond: hersenpenetratie, targetbinding en functioneel effect.¹⁵ Precies dáár heeft ons werk bij het CHDR zich op gericht: het zichtbaar maken van die keten met behulp van een samenhangend klinisch farmacologisch raamwerk, dat voorin het boekje is afgebeeld. Daarvoor hebben we een systematisch model ontwikkeld, dat als het ware elke stap volgt die een farmacon moet afleggen voor het kan doen waar het voor bedoeld is: namelijk op de juiste plek een farmacologisch effect veroorzaken, dat een ziekteproces verbetert. Omdat dit raamwerk feitelijk de blauwdruk vormt van mijn loopbaan en van de werkwijze van het CHDR, wandel ik er graag rustig met u doorheen.

¹⁵ P. Morgan et al., "Can the Flow of Medicines Be Improved? Fundamental Pharmacokinetic and Pharmacological Principles toward Improving Phase II

De werking van een middel begint bij de toediening. De opname door het lichaam hangt af van formulering, route en dosering, en dat beïnvloedt elke volgende stap: verdeling over weefsels, doorgang door de bloed-hersenbarrière, binding aan het neurobiologische target en het uiteindelijke klinische effect. Omdat concentraties in de hersenen zelf bij mensen niet goed meetbaar zijn, kunnen we hersenvocht als benadering gebruiken. Via het bloed bereikt het middel ook andere organen, waar neveneffecten ontstaan. Soms kan binding aan receptoren of enzymen direct worden aangetoond, met beeldvormende technieken als PET of MRI. Door de binding van het middel verandert de werking van die receptoren of enzymen, en dat veroorzaakt weer verandering in lichaamsprocessen, die uiteindelijk leiden tot klinische effecten – verbetering van ziekteverschijnselen of bijwerkingen.

Elke schakel in die keten van opname tot effect vraagt om eigen meetmethoden – van concentratiebepaling in lichaamsvloeistoffen, tot biomarkers van fysiologische responsen

Survival," *Drug Discovery Today* 17, nos. 9–10 (2012): 419–424.

en surrogaatmaten voor klinische effecten.¹⁶ Het CHDR is er in wezen op gericht om die stappen in kaart te brengen en met elkaar te verbinden.

Deze systematische analyse van toediening via verspreiding tot effect vormt, in de woorden van de FDA, de ‘hoeksteen van de geneesmiddelenontwikkeling’.¹⁷ Dat geldt bij uitstek voor zeldzame aandoeningen waar grote trials onmogelijk zijn.¹⁸ Maar het geldt feitelijk voor elk geneesmiddel. Registratie-autoriteiten erkennen dan ook steeds meer dat bewijs van werkzaamheid niet alleen hoeft te komen uit grote gerandomiseerde studies. De nieuwe richtlijn ICH M15, over *Model-Informed Drug Development*, maakt expliciet dat effectiviteit ook kan worden aangetoond door systematisch te modelleren hoe het middel zich door het lichaam beweegt, zijn target bereikt en ziekteprocessen beïnvloedt.

De werkzaamheid van een weesgeneesmiddel hoeft dus niet langer te

worden afgeleid uit gemiddelde klinische effecten bij grote groepen, maar uit een coherent beeld van de farmacologische keten waarin het middel zich beweegt. Dat sluit precies aan bij ons klinisch farmacologische raamwerk.

Straks zal ik laten zien dat dit raamwerk niet alleen nuttig is voor de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen, maar ook voor de behandeling van individuele patiënten in de spreekkamer – en dat artsen momenteel helaas onvoldoende worden getraind om elke stap in dit proces te herkennen en te beïnvloeden.

Een belangrijke reden daarvoor is dat ons raamwerk van opname, verdeling, binding en werking van een geneesmiddel in de praktijk een lappendeken vormt van afzonderlijke domeinen. Elk stapje – elke *patch* – behoort tot een eigen wetenschappelijk aandachtsgebied, waar de medische opleiding vaak onvoldoende licht op laat vallen.

U kunt datzelfde raamwerk dus ook zien

¹⁶ A. F. Cohen et al., “The Use of Biomarkers in Human Pharmacology (Phase I) Studies,” *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 55 (2015): 55–74.

¹⁷ Bashaw, E. D., Huang, S.-M., Coté, T. R., Pariser, A. R., Garnett, C. E., Burckart, G., Zhang, L., Men, A. Y., Le, C. D., Charlab, R., Gobburu, J. V., & Lesko, L. J. (2011). Clinical pharmacology as a cornerstone of orphan drug

development. *Nature Reviews Drug Discovery*, 10(11), 795–796.

¹⁸ International Council for Harmonisation (ICH), *ICH M15 Guideline: General Principles for Model-Informed Drug Development* (Draft, Step 2b) (Amsterdam: European Medicines Agency, november 2024).

als een keten van vakgebieden die juist dóór het geneesmiddel met elkaar zijn verbonden. Want zoals de neurowetenschappen uitwaaierden in disciplines en subspecialisaties, zo groeiden ook geneeskunde en artsenijsbereidkunde in de vorige eeuw steeds verder uit elkaar. Toen het CHDR in de jaren tachtig door Douwe Breimer en Adam Cohen werd opgezet, vond onderzoek met geneesmiddelen bij gezonde vrijwilligers plaats in gescheiden instituten: apothekers deden het zonder veel medische betrokkenheid, artsen zonder veel klinisch farmacologische bagage, en psychologen zonder veel van beide.

Die onafhankelijkheid is nooit helemaal verdwenen, maar het CHDR was een poging om één werkplaats te bouwen waar al die experts samen onderzoek konden doen met geneesmiddelen. Ons raamwerk laat zien hoe die kennisgebieden via het farmacon worden verbonden. Kinetiek – opname en verdeling – valt primair onder apothekers en biofarmaceutische wetenschappers. Dynamiek – het aangrijpingspunt en het functionele effect – wordt gemeten door neurofysiologen, neuropsychologen of neuro-endocrinologen. Artsen en biomedici kunnen aantonen wat het middel doet op

pathofysiologie en ziekte. Tegelijkertijd maakt ons raamwerk ook duidelijk dat het farmacon niet alleen het centrale zenuwstelsel bereikt, maar ook het autonome zenuwstelsel waardoor het ons hartvaatstelsel, maagdarmsstelsel of de pupillen kan beïnvloeden.

Geneesmiddelontwikkeling berust op samenwerking tussen uiteenlopende kennisgebieden die worden verbonden door het farmacon. Echt inzicht ontstaat pas wanneer we die vlakken kunnen samenbrengen tot één patroon. Daarvoor gebruiken we modellen die beschrijven wat het lichaam doet met het geneesmiddel – farmacokinetiek of PK – en omgekeerd, modellen van wat het middel doet met het lichaam – farmacodynamiek of PD. Door kinetiek en dynamiek weer met elkaar te verbinden kunnen PK/PD-modellers het hele palet aan doseringen, concentraties en patiënteigenschappen in verband brengen met de effecten. Ook preklinische gegevens uit proefdieronderzoek kunnen in dat patroon worden geïntegreerd. Zo wordt het farmacon de lens die het bonte kleurenspectrum van gespecialiseerde kennis bundelt tot een helder voorspelbaar beeld.

Precies dat is ook de inzet van ICH M15: kennis over kinetiek, targetbinding en

functioneel effect niet verzamelen als losse stappen, maar integreren in één model – *model-informed drug development*. Wat die richtlijn niet uitlegt, is hoe je dit praktisch doet: hoe meet je weefselopname, targetbinding en systeemrespons, en hoe koppel je dat zinnig aan klinische werkzaamheid of bijwerkingen? Elke schakel behoort immers tot een eigen wetenschappelijk domein, met zijn eigen instrumentarium.

Dat brengt me van het geneesmiddel op de testontwikkeling. Ik zal beginnen met een indruk van het probleem. In de jaren tachtig en vroege jaren negentig was het CHDR nog klein. We deden onderzoek op maat, vaak samen met collega's van industrie, LACDR en LUMC. Iedere sponsor of onderzoeker bracht haar eigen favoriete test mee. Soms liep dat uit op creatieve gymnastiek (zoals parachutebroeken aan het plafond, zodat patiënten met hyperekplexia zich bij hun extreme schrikreacties niet zouden bezeren).¹⁹ Het werkte, maar traag en versnipperd, en wij moesten elke keer

bedenken hoe we uit die snippers robuuste dosis-afhankelijk effecten en PK/PD-relaties konden samenstellen.

Die heterogeniteit was geen Leids unicum. In de internationale literatuur over geneesmiddelenonderzoek bij gezonde vrijwilligers doken honderden verschillende tests op, allemaal met hun eigen manier van meten en interpreteren, waardoor resultaten moeilijk te vergelijken waren. Om daaruit wijs te worden ontwikkelden we een doelbewust eenvoudige systematiek – een '*brutally simple meta-analysis*', zoals een reviewer het noemde – waarbij we vergelijkbare methoden zo groepeerden dat de steekproef per testcluster groot genoeg werd om dosis-responsrelaties zichtbaar te maken.²⁰ Dat vormde de basis voor wat later de NeuroCart werd: een compacte en herhaalbare testbatterij waarin de meest gevoelige farmacodynamische metingen zijn samengebracht – ongeacht uit welke neurowetenschappelijk aandachtsgebied ze komen.

¹⁹ M. A. Tijssen et al., "The Effects of Clonazepam and Vigabatrin in Hyperekplexia," *Journal of the Neurological Sciences* 149, no. 1 (1997): 63–67.

²⁰ J. M. A. van Gerven, "Functional Measurements of Central Nervous System Drug Effects in Early Human Drug

Development," in G. Nomikos and D. Feltner (eds.), *Translational Medicine in CNS Drug Development* (Amsterdam: Elsevier, 2019), 39–61 (*Handbook of Behavioral Neuroscience*, Vol. 29)

De veelzijdigheid van de NeuroCart opent niet alleen veel vensters op het brein, maar het is ook een open praktisch platform om nieuwe technologieën in te passen – van pijnmetingen en hersenstimulatie tot neuroimaging. Maar de kracht zit vooral in de efficiëntie: de testen zijn gestandaardiseerd en heel vaak te meten, en daardoor goed in verband te brengen met veranderende concentraties en doseringen van het geneesmiddel via PK/PD-modellering. Daardoor levert een NeuroCart-studie geen bonte collage van losse meetpunten, maar een samenhangend patroon van relaties tussen opname en verdeling, via (indirecte) indicaties van hersenpenetratie en target-interactie, tot aan fysiologische en klinisch relevante effecten.²¹

Eerder heb ik het farmacon getypeerd als een lens die een veelkleurige spectrum aan effecten bundelt. De NeuroCart werkt als een prisma: zij ontleedt die bundel tot een ordelijk patroon dat we tussen middelen kunnen vergelijken en waarop we rationeel kunnen beslissen – over dosering, over vervolgstudies, en uiteindelijk over

toepassing bij patiënten.

De les uit die beginjaren was eenvoudig en blijvend: je krijgt minder inzicht met steeds meer gespecialiseerde testen dan met de juiste combinatie van instrumenten – zorgvuldig gekozen op hun gevoeligheid voor verschillende werkingsmechanismen én hun praktische herhaalbaarheid bij mensen.

Door die focus op samenhang in plaats van specialisatie ontstond een raamwerk dat de vroege ontwikkeling versnelt en de vertaalslag naar de kliniek voorbereidt – precies de verbinding waar de klinische farmacologie om draait.

Met dat beeld van verbinding en profilering voor ogen wil ik kort stilstaan bij twee andere domeinen waar samenhang cruciaal is gebleken: de organisatie en het onderwijs.

Eerst de organisatie. Een onderzoeksinstituut als het CHDR heet niet voor niets een centrum. De ontwikkeling van een neuro- of psychofarmacon vraagt een bundeling van uiteenlopende expertises, van bereiding tot effectmeting. De NeuroCart is daar een goed voorbeeld van: opgebouwd uit

²¹ G. J. Groeneveld, J. L. Hay, and J. M. van Gerven, “Measuring Blood–Brain Barrier Penetration Using the

NeuroCart, a CNS Test Battery,” *Drug Discovery Today: Technologies* 20 (2016): 27–34.

testen die zijn ontwikkeld door collega's uit verschillende vakgebieden. Diezelfde breedte zie je terug in onze organisatie. Binnen de CNS-groep werken artsen, psychologen, apothekers, modelleurs, verpleegkundigen, ingenieurs en dataspecialisten dagelijks samen – en dat doen we meestal met academische en industriële partners.

Dat dit geen chaos wordt, berust op een helder organisatorisch raamwerk dat in zekere zin onze klinisch farmacologische benadering weerspiegelt. Het geneesmiddel wordt bereid, toegediend, gemeten en geanalyseerd volgens één systematiek – van toediening tot effectbepaling – waarbij elke stap zorgvuldig op de volgende aansluit, dankzij de samenwerking van specialisten die elkaars werk moeiteloos overnemen en aanvullen.

Multidisciplinair onderzoek is noodzakelijk om de route van het geneesmiddel stap voor stap te volgen, maar inzicht ontstaat pas wanneer die disciplines coherent samenwerken. Dat vraagt niet alleen om coördinatie op de werkvloer, maar ook om toezicht en overzicht op een hoger niveau. Daarom had het CHDR altijd een breed samengestelde wetenschappelijke adviesraad. Elk nieuw protocol werd daar besproken, aan

de hand van eerdere studies met het betreffende middel, die zijn samengevat in de *Investigator's Brochure*. De IB bundelt alle losse preklinische en klinische studies in één document. Dat resulteert in een caleidoscoop van studiegegevens, en elke lezer moet daarvan voor zichzelf een samenhangend beeld maken.

Om het dosis-effectpatroon over al die studies inzichtelijk te maken, ontwikkelden we de IB-DeRisk-methode. Het principe is opnieuw *brutally simple*. Elke studie met een middel levert een reeks doseringen, concentraties en effecten op – bij alle diersoorten of mensen waarin het is getest. Die effecten krijgen een kleurcode: van lichtblauw voor puur farmacologische veranderingen, via groen voor gewenste functionele effecten, tot geel, oranje en rood naarmate de bijwerkingen ernstiger worden. Als je die gegevens ordent op dosis of concentratie, ontstaat een overzicht dat in één oogopslag laat zien of de dosis-effectrelaties tussen diersoorten vertaalbaar en voorspelbaar zijn – en dus waarschijnlijk ook naar de mens – en welk doseringen het groene, werkzame bereik vormen. Een middel dat in al die modellen een vergelijkbare dosis-werkingscurve laat zien,

geeft dan geen caleidoscopisch veelkleurig beeld, maar een heldere regenboog: van blauw-groen naar oranje-rood.

De IB-DeRisk-overzichten maken diepgaande discussies mogelijk tussen adviseurs en teamleden met uiteenlopende expertises – maar ook met sponsors. Dat draagt sterk bij aan informatieve én veilige fase-I-studies. De methode bleek bovendien een krachtig hulpmiddel in het onderwijs. Onderzoek van Jeroen van Smeden, onderwijsdirecteur van het CHDR, liet zien dat zelfs onervaren klinisch farmacologen, met alleen een geblindeerde IB-DeRisk-analyse, de risicovolle concentratie-effectpatronen konden herkennen van beruchte middelen als BIA10-2474 en TGN1412.²² Zulke middelen veroorzaakten in andere instituten bij hun eerste toediening rampzalige reacties – juist door gebrek aan inzicht in de dosis-responsrelatie.

Ook overheden als de EMA en de CCMO tonen belangstelling voor de IB-DeRisk.²³ Inmiddels wordt de methode verder

geautomatiseerd in samenwerking met de CCMO en TNO. Die belangstelling laat zien dat het scheppen van overzicht in een multidisciplinair proces niet alleen belangrijk is voor onderzoekers, maar ook voor toezichthouders. Een integraal toetsbaar kwaliteitssysteem vormt dan ook een van de sterkste pijlers van het CHDR – essentieel voor betrouwbare data, goede samenwerkingen, en de opleiding van nieuwe onderzoekers.

Vanuit die overtuiging heb ik de laatste tien jaar van mijn loopbaan sterk ingezet op samenhang en kwaliteit, onder meer als voorzitter van de CCMO, de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek. In die periode nam de druk toe om therapieën sneller te ontwikkelen, terwijl de eisen aan privacy en transparantie steeds strenger werden. Dat vroeg om een betere balans tussen snelheid en zorgvuldigheid. Omdat het CHDR al op kwaliteit was gebouwd, konden we die druk benutten om de organisatie verder te versterken. Voor veel

²² A. F. Cohen, J. van Smeden, and D. J. Webb, “De-Risking Clinical Trials: The BIAL Phase I Trial in Foresight,” *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 111, no. 2 (2022): 362–365.

²³ J. M. A. van Gerven and M. Bonelli, “Commentary on the EMA Guideline on Strategies to Identify and Mitigate Risks

for First-in-Human and Early Clinical Trials with Investigational Medicinal Products (EMA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1),” *British Journal of Clinical Pharmacology* 84, no. 7 (2018): 1401–1409

academische onderzoeksinstellingen gold dat niet. Daarom probeerden wij – bij het CHDR én bij de CCMO – onderzoekers te laten zien dat regulering het onderzoek niet altijd leuker maakt, maar wél beter: bij het CHDR door partners te laten zien hoe gedetailleerde procedures en afspraken onderzoek juist efficiënter kunnen maken; bij de CCMO door toetsing te gebruiken als leerinstrument voor indieners, niet alleen als controle.

Die overtuiging neem ik mee in mijn nieuwe rol als voorzitter van de medisch-ethische toetsingscommissies van het Amsterdam UMC, en mogelijk ook van de NedMEC in Utrecht. Ik wil blijven werken aan die verbinding tussen researchers en regulators – niet om alleen toezicht te houden, maar om te laten zien dat de kwaliteit van academisch onderzoek juist voortkomt uit multidisciplinaire samenwerking.

Het succes van samenwerking hangt uiteindelijk af van hoe we nieuwe onderzoekers, klinici en toezichthouders opleiden. Onbekend maakt onbemind: wie elkaars werk niet kent, heeft er minder oog voor. Voor iedereen die met geneesmiddelen werkt, is daarom één gemeenschappelijk

kader onmisbaar – een kader waarin de ontwikkeling van nieuwe behandelingen hand in hand gaat met het optimaliseren van therapie bij individuele patiënten, stap voor stap binnen een klinisch farmacologisch raamwerk.

Zo’n bindend kader ontstaat niet vanzelf. Onderzoekers, behandelaars en toezichthouders werken elk binnen hun eigen *patches*, ook wanneer ze de noodzaak van samenwerking erkennen. In dat licht is het teleurstellend dat eerdere pogingen zijn gestrand om een gezamenlijk scholingsprogramma te ontwikkelen voor iedereen die zich met geneesmiddelonderzoek bezighoudt – niet door onwil, maar door de kortzichtigheid van een systeem dat weinig mensen motiveert om verder te kijken dan hun eigen lapje van de lappendeken.

Ik wil daarom alle betrokken organisaties oproepen hun jonge generatie wetenschappers, artsen en toezichthouders op te leiden vanuit een samenhangend raamwerk zoals de richtlijn ICH M15, of ons klinisch farmacologisch model daarvan.

Het CHDR heeft hierin altijd een voortrekkersrol gespeeld. Als ik het goed heb is het nog steeds de grootste opleider van

klinisch farmacologen in Nederland – en in elk geval de enige CRO met een fulltime onderwijsdirecteur en decaan. Met het *Teaching Resource Centre Pharmacology* hebben we een digitaal platform met een uniforme beeldtaal ontwikkeld die farmacologie, farmacotherapie en klinische therapie integreert.²⁴ Ik heb helaas geen tijd om dit te presenteren, maar ik wil niet onvermeld laten dat studenten uit de hele wereld met de gratis TRC *app* leren dat farmacotherapie niet alleen draait om welke aandoening een geneesmiddel behandelt, maar ook *hoe* en *bij wie*.

Voor medische specialisten bouwden we voort op ons klinisch farmacologische raamwerk met de *advanced six-step*-methode, waarin artsen de weg van het geneesmiddel leren volgen van toediening tot effect.²⁵ Zo kunnen ze beter begrijpen waarom een geneesmiddel *niet* werkt of bijwerkingen heeft. Dat heeft bij een *number-needed-to-treat* (NNT) of *to-harm* (NNH) van 10, meer betekenis voor de negentig procent zónder gunstig effect, dan voor de enkeling die

toevallig wél baat heeft.

Zo kan onderwijs in farmacotherapie zelf ook een *model-in-actie* worden – een oefening in het verbinden van kennisdomeinen langs dezelfde keten die het geneesmiddel aflegt: van toediening op grond van farmacologische eigenschappen, via monitoring van weefselconcentraties en biomarkers, tot meting van klinische werkzaamheid.

Ik hoop u een caleidoscopisch maar samenhangend beeld te hebben geschetst: van een eeuw neurowetenschappelijke fragmentatie naar integratie rond het farmacon – van testbatterij naar geneesmiddelprofiel, van raamwerk naar organisatie, van *brutally simple* data reviews naar toezicht, en van onderwijssysteem naar individuele behandeling. De neuro-wetenschappen leveren daarbij een kleurrijke caleidoscoop aan gegevens, die – door de lens van het farmacon – worden gebundeld tot een helder beeld van concentratie-afhankelijke effecten. Dat beeld wordt

²⁴ E. A. Dubois et al., “Integratie van Onderwijs in Farmacologie en Farmacotherapie in het Leids Geneeskundecurriculum,” *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 148, no. 4 (2004): 194–199.

²⁵ G. A. Rongen, P. Marquet, and J. M. A. van Gerven, “The Scientific Basis of Rational Prescribing: A Guide to Precision Clinical Pharmacology Based on the WHO 6-Step Method,” *European Journal of Clinical Pharmacology* 77, no. 1 (2020): 1–14, <https://doi.org/10.1007/s00228-020-03044-2>

vervolgens, met prismatische instrumenten als de NeuroCart, IB-DeRisk en TRC, uiteengelegd tot een interpreteerbaar spectrum.

Velen zouden het mij niet kwalijk nemen als ik hier zou stoppen. Toch wil ik u nog kort meenemen naar het laatste deel van mijn loopbaan: de filosofie.

Wetenschapsfilosofen hebben veel nagedacht over de onvermijdelijke differentiatie van de wetenschap. Mijn verhaal liet zien hoe breed de neurowetenschappen zijn uitgewaaierd, maar ook dat integratie rond één thema – het geneesmiddel – nieuw inzicht en meer overzicht geeft. In de praktijk blijkt juist die integratie het moeilijkst. Waarom lukt het ons niet om, zelfs binnen de neurowetenschappen, tot één alomvattend model van de hersenen te komen? Dat is zelden een kwestie van onwil – dus misschien staat er iets principiëls in de weg.

Hier komt de Amerikaanse filosoof Hilary Putnam in beeld. In de jaren tachtig liet hij, op basis van logische theorema's uit de modeltheorie, zien dat zelfs een perfecte

theorie altijd meerdere, onderling verschillende modellen kan hebben die allemaal aan die theorie voldoen. Elk model interpreteert dezelfde regels op een andere, maar logisch geldige manier.²⁶ De logica zelf vertelt ons dus niet welk model het juiste is. Dat was in die tijd een schokkend inzicht, want het betekent dat er geen vast anker bestaat dat onze beschrijvingen of theorieën één-op-één met de werkelijkheid verbindt.

Voor de neurowetenschappen betekent dit dat er nooit één sluitend model van het brein zal zijn. Maar, zoals Hofmann uit zijn caleidoscopische ervaring opmaakte, kunnen verschillende beelden elkaar juist aanvullen en samen méér laten zien dan één enkel perspectief ooit zou kunnen. De vraag is hoe we die samenhang tussen modellen kunnen zien – en hoe we ze kunnen onderscheiden van illusies.

Dat inzicht vormt voor mij de brug tussen filosofie en wetenschap.

Als één alomvattend model principieel onhaalbaar is, verschuift de taak van de wetenschapper. Zij hoeft niet langer te zoeken naar één waar model, maar naar

²⁶ Hilary Putnam, "Models and Reality," *Journal of Symbolic Logic* 45, no. 3 (September 1980): 464–482.

Hilary Putnam, *Reason, Truth and History* (Cambridge, MA: Cambridge University Press, 1981), 49–74

manieren om afzonderlijke modellen zó te verbinden dat zij samen een samenhangend patroon vormen.

In mijn filosofische studie heb ik daarvoor een richting verkend uit de modeltheorie: verbinding via gedeelde structuren – de zogeheten partiële isomorfismen.

Verschillende modellen kunnen elementen van waarheid delen die geldig blijven in elk afzonderlijk deelmodel. Zulke gedeelde elementen slaan bruggen tussen uiteenlopende beschrijvingen van de werkelijkheid, en vormen samen een netwerk dat onze theorieën over de werking van het brein vollediger weerspiegelt dan de losse fragmenten.

Die gedachte – dat waarheid niet in één enkel model schuilt, maar in de samenhang ertussen – heeft ook mijn wetenschappelijke werk geleid. Het farmacon kan namelijk zélf zo’n gedeelde structuur vormen: een brug tussen het farmacologische, het neurofysiologische en het biopsychosociale model. Telkens wanneer een concentratie-afhankelijk effect in al die domeinen tegelijk standhoudt, ontstaat een overlappende zone van gedeelde waarheid. Dáár, in de kruising van effecten, metingen en modellen, wordt samenhang zichtbaar – en precies daar,

dames en heren, raken filosofie en farmacologie elkaar: in het zoeken naar gedeelde structuren in het caleidoscopische brein.

De filosofie heeft mij dus twee dingen geleerd. Ten eerste, dat de samenhang waarin ik zo lang heb geloofd principieel onmogelijk is. Dat biedt gek genoeg wat meer begrip voor alle onenigheid die ik ben tegengekomen – en enige troost voor mijn eigen mislukte pogingen om die op te lossen. Ten tweede, dat samenhang niet vanzelfsprekend is, maar wél maakbaar – mits we haar niet zoeken in één groot uniform beeld, maar in het herkennen en cultiveren van overlappende structuren tussen deelmodellen. We moeten niet al onze gekleurde ideeën tot één tint mengen, en ze ook niet klakkeloos aan elkaar naaien – maar het patroon ontdekken dat zichtbaar wordt als ze elkaar aanvullen.

Precies dat is wat de neuropsychofarmacologie kan – en naar mijn overtuiging ook moet – doen. Door het geneesmiddel te volgen van toediening tot effect, door concentraties te koppelen aan functies, en functies aan ervaringen, ontstaan gedeelde structuren waarlangs disciplines elkaar ontmoeten. Het farmacon wordt zo de lens

én het raamwerk: het bundelt kennis en verbindt neurowetenschappelijke disciplines.

Als we die benadering verankeren in wetenschap, organisatie, regulering en onderwijs, kunnen we – ondanks al onze verschillende perspectieven – toch één samenhangend verhaal vertellen: niet een verhaal van één juist beeld, maar van een inzicht gevend netwerk van overlappende waarheden. Dat is mijn pleidooi bij dit afscheid: zoek het inzicht in gedeelde patronen. Open voor elkaar steeds een ander venster op hetzelfde, wonderschone, caleidoscopische brein.

Dit was mijn laatste college, dames en heren – en ik zou mijzelf geweld hebben aangedaan als ik níet was uitgelopen. Toch neem ik nog een paar minuten om zoveel mogelijk mensen te bedanken voor een geweldige tijd in Leiden.

Natuurlijk begin ik met de hoogleraren Douwe Breimer en Adam Cohen, die ik altijd diep dankbaar zal blijven. Zij boden mij, 33 jaar geleden, een unieke positie aan als eerste academische neuroloog én klinisch farmacoloog in Nederland. Eigenlijk was er binnen de neurologie toen helemaal geen vacature – dus ik moet ook direct het afdelingshoofd Raymond Roos bedanken, en

zijn opvolger Jan Verschuuren, omdat ze me tóch wilden aannemen. Ik heb ruim twintig jaar samengewerkt met fantastische neurologen en assistenten, van wie ik eigenlijk nooit echt afscheid heb kunnen nemen.

In 1994 werd ik meteen universitair hoofddocent bij het LACDR – terwijl ik toen eigenlijk alles nog moest leren, van hoogleraren als Meindert Danhof en Ron de Kloet, en van té veel andere farmacologen om op te kunnen noemen. Veel dank aan iedereen voor hun rijke intellect en eindeloze geduld.

Via een van hen, de hoogleraar Ron de Kloet, raakte ik steeds meer betrokken bij de afdeling psychiatrie, waar – dankzij de helaas te vroeg overleden professor Frans Zitman – mijn strategische leerstoel werd gevestigd. Zijn hooggeleerde opvolgers Bert van Hemert, en later Robert Vermeiren en Nic van der Wee, zijn mij altijd blijven steunen. Met Bert deelde ik ook de belangstelling voor de filosofie, en samen met hem, als secretaris, zette ik mijn eerste voorzichtige stappen in het toezicht – als voorzitter van de wetenschappelijke adviesraad van het Nationaal Epilepsie Fonds.

In die periode, zo rond het jaar 2000, werd ik lid van allerlei nationale en internationale adviesorganen – meestal omdat Adam er geen zin in had. In 2011 leidde dat tot mijn lidmaatschap van de CCMO, waarvan ik in 2013 vicevoorzitter en in 2016 voorzitter mocht worden. Bij het CCMO-symposium afgelopen mei heb ik al afscheid genomen van alle commissieleden en bureaumedewerkers, maar ik zal ze altijd dankbaar blijven voor alles wat ik daar heb geleerd. Ik hoop dat ik even plezierig en vruchtbaar zal kunnen samenwerken met mijn nieuwe METC-collega's in Amsterdam en Utrecht.

Na mijn opleiding ben ik steeds in dienst van het CHDR kunnen blijven – en daarvoor ben ik de hoogleraren Adam Cohen en zijn opvolgers Koos Burggraaf en Geert Jan Groeneveld bijzonder erkentelijk. Dat gaf me de gelegenheid om met mijn voeten in de klei van het onderzoek te blijven staan, maar met voldoende afstand om geleidelijk steeds meer overzicht en inzicht te krijgen.

Ik wil in het bijzonder professor Geert Jan Groeneveld en dr. Philip Kremer bedanken, en vooral dr. Gabriel Jacobs, die de klinische neurofarmacologie en psychofarmacologie na mijn vertrek bij het CHDR op een hoger

plan hebben getild. Dr. Saco de Visser (mijn laatste co-promovendus, zoals hij zichzelf graag noemt) wens ik veel succes met zijn volgende stap in Amsterdam op het gebied van geneesmiddelontwikkeling. Dit korte dankwoord doet hun geen recht – maar dat hebben vrienden ook niet altijd nodig. Dat geldt voor meer mensen. Professor Robert Rissmann en met name zijn opvolger dr. Jeroen van Smeden hebben na de enthousiaste beginjaren van het CHDR een internationaal erkend klinisch farmacologisch leerinstituut gemaakt. Ik heb al verteld hoe ingewikkeld het is om discipline-overstijgend onderwijs te ontwikkelen, en we moeten enorm veel waardering hebben voor Jeroens onvermoeibare, onzelfzuchtige inspanningen om dit met *educational tools* als TRC en IB-DeRisk toch voor elkaar te krijgen.

Dat was allemaal natuurlijk alleen maar mogelijk dankzij het talent en de inspanningen van te veel promovendi om op te noemen – en van alle meetassistenten, verpleegkundigen en alle andere medewerkers die van het CHDR de *'best f-ing CNS CRO in the world'* maken, zoals een Amerikaanse sponsor ons ooit onverbloemd beschreef.

De herenigde CNS-groep zal ongetwijfeld ook in de toekomst unieke academische studies blijven uitvoeren. Ik noem met name het baanbrekende farmaco-MRI-onderzoek dat we hebben kunnen opzetten met professor Serge Rombouts en dr. Jeroen van der Grond, met steun van professor Mark van Buchem van de afdeling Radiologie. Ook de jarenlange samenwerkingen met professor Albert Dahan kunnen niet onvermeld blijven.

Tallose andere medeonderzoekers en inspirerende studenten kan ik hier helaas alleen in gedachten bedanken – anders blijft nog minder tijd over voor de receptie. Voor ik afsluit wil ik nog wel Alice Meijer en Helma Nederend en hun collega's bedanken voor de organisatie van dit onvergetelijke afscheid – en opnieuw Gabriel en Geert Jan en alle sprekers die het symposium vanmiddag tot een geweldige gebeurtenis hebben gemaakt.

Ik eindig met de allerbelangrijkste mensen in mijn leven: mijn allerliefste vrouw Patricia, onze geweldige zoons Peter, Marinus en Jurriaan, hun lieve partners en de kleine Otis en zijn nog veel kleinere broertje – en onze dierbare familie en vrienden die het leven zo ongelooflijk kleurrijk maken.

Ik heb gezegd.

Referenties

Bailey, A. M., Zhang, L., Dang, Q., Mulugeta, Y., Myers, C. D., Jiang, X., Liu, Q., Lee, C., Zhao, P., Wang, Y., & Zineh, I. (2025).

Labeling of concurrent intrinsic and extrinsic factors influencing pharmaco-kinetics in new drug approvals from 2019 to 2023. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 117(2), 370–380.

Bashaw, E. D., Huang, S.-M., Coté, T. R., Pariser, A. R., Garnett, C. E., Burckart, G., Zhang, L., Men, A. Y., Le, C. D., Charlab, R., Gobburu, J. V., & Lesko, L. J. (2011).

Clinical pharmacology as a cornerstone of orphan drug development. *Nature Reviews Drug Discovery*, 10(11), 795–796.

<https://doi.org/10.1038/nrd3595>

Cartwright, N. (1999). *The Dappled World: A study of the boundaries of science*. Cambridge University Press.

Cohen, A. F., Burggraaf, J., van Gerven, J. M. A., Moerland, M., & Groeneveld, G. J. (2015). The use of biomarkers in human pharmacology (Phase I) studies. *Annual Review of Pharmacology & Toxicology*, 55, 55–74. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010814-124535>

Cohen, A. F., van Smeden, J., & Webb, D. J. (2022). De-risking clinical trials: The BIAL Phase I trial in foresight. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 111(2), 362–365.

Dubois, E. A., Franson, K. L., van Gerven, J. M., Bolk, J. H., & Cohen, A. F. (2004). Integratie van onderwijs in farmacologie en farmacotherapie in het Leids geneeskundecurriculum. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 148(4), 194–199.

European Commission. (2009). *Guideline on the summary of product characteristics (SmPC)* (Revision 2). *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 2C*. https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/smpc_guideline_rev2_en_0.pdf

Foucault, M. (2013). *Geschiedenis van de Waanzin in de Zeventiende en Achttiende Eeuw*. Boom. (Franse oorspronkelijke uitgave: *Histoire de la folie à l'âge classique*. Plon, 1961.)

Galison, P. (1997). The Trading Zone, Part I: Intercalation. In *Image and logic: A material culture of microphysics* (pp. 781–782). University of Chicago Press.

Groeneveld, G. J., Hay, J. L., & van Gerven, J. M. (2016). Measuring blood–brain barrier penetration using the NeuroCart, a CNS test battery. *Drug Discovery Today: Technologies*, 20, 27–34.

Hintzen, A., & Passie, T. (2010). *The Pharmacology of LSD: A critical review*. Oxford University Press.

Hofmann, A. (1979). *LSD: Mein Sorgenkind: Die Entdeckung einer “Wunderdroge.”* Deutscher Taschenbuch Verlag.
(Engelse vertaling door J. Ott: *LSD: My Problem Child*. J. P. Tarcher, 1979.)

Hsieh, C., Zhao, L., Noel, G., Koenig, J., Zhao, P., Abernethy, D. R., & Wang, Y. (2022). Clinical pharmacology considerations of orphan versus nonorphan new drugs and biologics approved by the U.S. FDA between 2017 and 2019. *Clinical and Translational Science*, 15(12), 2780–2791.
<https://doi.org/10.1111/cts.13362>

International Council for Harmonisation (ICH). (2024, November). *ICH M15 guideline: General principles for model-informed drug development* (Draft, Step 2b). European Medicines Agency.
<https://www.ema.europa.eu/en/documents/scie>

[ntific-guideline/draft-ich-m15-guideline-general-principles-model-informed-drug-development-step-2b_en.pdf](#)

Mitchell, S. D. (2009). *Unsimple Truths: Science, complexity, and policy*. University of Chicago Press.

Morgan, P., van der Graaf, P. H., Arrowsmith, J., Feltner, D. E., Drummond, K. S., Wegner, C. D., & Street, S. D. A. (2012). Can the flow of medicines be improved? Fundamental pharmacokinetic and pharmacological principles toward improving Phase II survival. *Drug Discovery Today*, 17(9–10), 419–424.

Putnam, H. (1980). Models and reality. *The Journal of Symbolic Logic*, 45(3), 464–482.

Putnam, H. (1981). *Reason, Truth and History*. Cambridge University Press.

Ricoeur, P. (1965). *De l'Interprétation: Essai sur Freud*. Éditions du Seuil.

Rongen, G. A., Marquet, P., & van Gerven, J. M. A. (2020). The scientific basis of rational prescribing: A guide to precision clinical pharmacology based on the WHO 6-step method. *European Journal of Clinical*

Pharmacology, 77(1), 1–14.

<https://doi.org/10.1007/s00228-020-03044-2>

Spyker, D. A., Harvey, E. D., Harvey, B. E., Harvey, A. M., Rumack, B. H., Peck, C. C., Atkinson, A. J. Jr, Woosley, R. L., Abernethy, D. R., & Cantilena, L. R. (2000). Assessment and reporting of clinical pharmacology information in drug labeling. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 67(3), 196–200. <https://doi.org/10.1067/mcp.2000.104737>

Tijssen, M. A., Schoemaker, H. C., Edelbroek, P. J., Roos, R. A., Cohen, A. F., & van Dijk, J. G. (1997). The effects of clonazepam and vigabatrin in hyperekplexia. *Journal of the Neurological Sciences*, 149(1), 63–67.

Van Gerven, J. M. A. (2005). *Het Benevelde Brein* [Oratie, Universiteit Leiden]. Universiteit Leiden.

Van Gerven, J. M. A. (2019). Functional measurements of central nervous system drug effects in early human drug development. In G. Nomikos & D. Feltner (Eds.), *Translational medicine in CNS drug development* (Vol. 29, pp. 39–61). Elsevier.

Van Gerven, J. M. A., & Bonelli, M. (2018).

Commentary on the EMA guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products (EMA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1).

British Journal of Clinical Pharmacology, 84(7), 1401–1409. <https://doi.org/10.1111/bcp.13555>

PROF.DR. JOOP VAN GERVEN



Prof. dr. J.M.A. (Joop) van Gerven studeerde geneeskunde aan de Universiteit Utrecht en behaalde in 1984 zijn artsendiploma. In 1990 promoveerde hij aan de Universiteit Leiden op een proefschrift over diabetes mellitus. Later studeerde hij daar tevens af in de filosofie. Zijn specialisatie neurologie volgde hij in Rotterdam (het huidige Erasmus MC). In 1994 werd hij benoemd tot director CNS research bij het Centre for Human Drug Research (CHDR) en tot universitair hoofddocent bij het Leiden Amsterdam Center for Drug Research (LACDR) in Leiden. Hij werd toen ook aangesteld als neuroloog bij het Leids Universitair Medisch Centrum. In 1997 werd hij erkend als klinisch farmacoloog. In 2004 werd Van Gerven hoogleraar klinische neuropsychofarmacologie aan de Universiteit Leiden. Zijn onderzoek richtte zich vooral op de vroege ontwikkeling van geneesmiddelen voor aandoeningen van het centrale zenuwstelsel en op methodes om farmacologische effecten aan te tonen. In augustus 2025 ging hij met emeritaat.

Naast zijn academische werk vervulde hij uiteenlopende nationale en internationale bestuurlijke functies. Zo was hij tussen 2013 en 2016 vicevoorzitter, en van 2016 tot 2025 voorzitter van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). Sinds september 2025 is hij voorzitter van de Medisch-Ethische Toetsingscommissie van het Amsterdam UMC.

